

Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый) — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: особенности антитромботической терапии в эпоху медицины, основанной на доказательствах

Применимы ли результаты международных исследований в Украине?

А.Н. Пархоменко

*Отдел реанимации и интенсивной терапии
Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины*

«В медицине редко наблюдается такая ситуация, когда накопление данных полностью меняет понимание основ заболевания, особенно при таком распространенном состоянии, каковым является атеросклеротическое поражение сосудов»

Eric J. Topol, 2000,
*профессор медицины и руководитель
Отдела кардиологии, Директор Центра
по изучению тромбоза и биологии сосудов,
Кливленд (США).
Автор более 600 публикаций
и 16 монографий*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности населения многих экономически развитых стран мира. Вместе с тем, наибольшую распространенность заболевания приобретает в тех странах, где имеет место высокая социальная напряженность в течение длительного периода времени. Поэтому не является удивительным то, что в нашей стране 59% всех смертей связано с поражением сердечно-сосудистой системы, в том числе вследствие ИБС. Как любой хронический прогрессирующий процесс, атеросклеротическое поражение коронарного сосудистого русла, приводящее к развитию ИБС, имеет периоды обострения. С клинической точки зрения они рассматриваются как эпизоды нестабильности. В ряде случаев врачи сталкиваются с постепенным переходом из одного функционального состояния сердечно-сосудистой системы в другое (из более низкого класса стенокардии напряжения в более высокий), такое нестабильное состояние не сопровождается значимой клинической манифестацией. Обычно подобная нестабильность в прогностическом отношении достаточно благоприятна (не приводит к развитию смерти, инфаркта ми-

окарда). Другой вариант нестабильности – быстрое (в течение нескольких часов) ухудшение состояния больных, которое сопровождается комплексом клинических симптомов, известным под названием острого коронарного синдрома (ОКС). В его основе в большинстве случаев лежит разрушение атеросклеротической бляшки в коронарной артерии сердца (КА) с вторичным тромбообразованием на ее поверхности. В зависимости от выраженности процесса внутрисосудистого тромбообразования и реактивности сердечно-сосудистой системы клинически регистрируются такие нозологические единицы как нестабильная стенокардия (НС), острый инфаркт миокарда (ОИМ). С учетом патогенетической основы разделяют ОКС с подъемом сегмента ST (окклюзия просвета коронарного сосуда) и ОКС без подъема сегмента ST (сохранение антероградного кровотока). Подобное деление обусловлено также различными прогнозом и тактикой ведения больных: при острой окклюзии КА возрастает риск смерти больных и лечение должно быть направлено на максимально быструю реваскуляризацию миокарда, а при отсутствии окклюзии лечение должно предотвращать повторные нарушения проходимости КА вследствие нарастания атеротромбоза, стабилизировать поврежденную атеросклеротическую бляшку. Вместе с тем, следует учитывать условность подобного деления, поскольку мог быть не зарегистрирован переходящий подъем сегмента при кратковременной окклюзии КА. С другой стороны, даже при отсутствии подъема сегмента ST на поверхностной ЭКГ у больных с клинически значимым обострением ИБС ангиографически может регистрироваться тотальная окклюзия КА (особенно у больных пожилого воз-

раста, с наличием коллатералей). Следует подчеркнуть, что даже при медленном переходе из одного класса стенокардии в другой или при наличии стабильно высокого функционального класса стенокардии ангиографически могут регистрироваться признаки осложненной атеросклеротической бляшки с явлениями узурации, разрыва и тромбообразования.

Однако имеются и противоположные сведения. По данным коронароангиографии (КАГ) у некоторых больных с ОКС с типичной клинической симптоматикой не обнаруживается значимого атеросклеротического сосудистого поражения, либо атеросклеротическая бляшка не имеет характерной картины повреждения. Все это предполагает существование большой неоднородности в категории больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, что может определять различное течение и прогноз заболевания. По мнению известного кардиолога, президента Европейского общества кардиологов М. Simoons, «ОКС без подъема сегмента *ST* представляет собой собирательное понятие, которое в будущем будет разделено на несколько патофизиологически различных состояний...» (Ницца, март 2000). Естественно, что существование в настоящее время указанной неомогенности категории пациентов способно привести к различиям в результатах исследований по лечению больных с ОКС. С клинической же точки зрения понятие ОКС без подъема сегмента *ST* включает синдром НС и ОИМ без зубца *Q* (отечественные клиницисты привыкли к традиционному термину мелкоочаговый ОИМ), которые и являются предметом настоящего обзора.

Следует отметить, что с практической точки зрения представляется важным быстрое и объективное определение состояния поступающих в стационар пациентов. В еще большей степени подобная оценка важна для врачей переднего края отечественной медицины – участковых терапевтов и кардиологов, а также врачей скорой помощи. Поскольку при первом контакте с больным с ИБС, у которого регистрируется ухудшение состояния, зачастую невозможно определить особенности дальнейшего течения заболевания, важно начать своевременную, патогенетически оправданную терапию. Своевременность и достаточность проводимого объема лечебных вмешательств часто определяет то, с какой нозологической единицей в дальнейшем будет иметь дело врач – с НС или ОИМ. Это положение представляется чрезвычайно важным, поскольку в нашей стране ежегодно регистрируется около 50 тысяч ОИМ и приблизительно 200 тысяч обострений ИБС, которые не сопровождаются в последующем развитием ОИМ. К последней группе больных относятся не только те паци-

енты, которым проводят лечение по поводу НС, но и которые внезапно умерли на догоспитальном (доврачебном) этапе. Особенно это касается молодых лиц, у которых в силу различных причин может развиваться нарушение целостности сосудистой стенки, внутрисосудистое тромбообразование вторичного характера. Ввиду отсутствия коллатерального кровотока, высокой реактивности симпатической нервной системы и недостаточности других приспособительных механизмов защиты миокарда при его ишемии, такие пациенты в наибольшей степени подвержены риску развития фибрилляции желудочков и смерти. Все вышеизложенное определяет высокую социальную значимость раннего (т. е. своевременного) распознавания больных с наличием болевого синдрома в области грудной клетки кардиального генеза у лиц молодого возраста и диагностики ОКС для больных с известным диагнозом ИБС.

При выборе тактики лечения пациента с наличием ОКС без подъема сегмента *ST* следует учитывать ряд принципиальных моментов. Первый, и самый важный, касается существующих норм оказания медицинской помощи указанной категории больных. Эти нормы обычно представлены в рекомендациях комитетов экспертов и реализуются в виде руководств (рекомендаций) международных обществ. На сегодняшний день наиболее значимы рекомендации Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации по изучению сердца. С 1993 года Украинское общество кардиологов является членом Европейского общества кардиологов, и это значит, что мы должны придерживаться рекомендаций Европейского общества кардиологов. Именно такие рекомендации и представлены в данном выпуске приложения к Украинскому кардиологическому журналу. Эти рекомендации основаны на результатах анализа больших многоцентровых рандомизированных исследований, которые сегодня отражают концепцию «медицины, основанной на доказательствах» или «доказательной медицины» («*evidence based medicine*»). Однако следует подчеркнуть, что практические рекомендации, разрабатываемые Европейским обществом кардиологов, не являются обязательными к исполнению во всех европейских странах в том виде, в каком они изданы. В каждой стране имеются свои национальные особенности и возможности оказания медицинской помощи, что предполагает возможность адаптации этих рекомендаций к национальным условиям с выработкой собственных рекомендаций или консенсусов. В этом плане рабочая группа Украинского общества кардиологов адаптировала существовавшие ранее рекомен-

дации по лечению ОКС и издала их в виде «Консенсуса кардиологов Украины» в 1999 году. Мы сочли необходимым вновь опубликовать здесь эти рекомендации, которые построены на учете реалий и возможностей медицины сегодняшней Украины. Вместе с тем, следует отдавать себе отчет в том, что любые знания и практические действия врача преломляются через его собственное восприятие, личный опыт, формирующих убежденность в правильности определенных лечебных процедур и вмешательств. Именно эти мотивы и определяют необходимость в более активном и широком ознакомлении врачей с существующими современными методами и технологиями лечения больных, которые прошли проверку в больших рандомизированных исследованиях и послужили основой для международных рекомендаций. Дальнейшее изложение материала будет базироваться на результатах таких исследований, хотя автор располагает и определенным собственным опытом применения тех или иных методов лечения (за исключением применения блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и гирудина при ОКС без подъема сегмента ST).

Антитромбоцитарные препараты

Аспирин

Аспирин уже более 100 лет применяется в медицине и сегодня остается одним из наиболее востребованных препаратов. Целесообразность и необходимость его использования при ОКС без подъема сегмента ST основаны на способности препарата подавлять активацию тромбоцитов (Тц) и их агрегацию при нарушении целостности атеросклеротической бляшки, являющихся ключевым звеном в прогрессировании тромбообразования. Высокая активность Тц является также неблагоприятным фактором реокклюзий КА при ее реперфузии (спонтанной, медикаментозной, при использовании ангиопластики КА или ее стентирования). В активированных Тц синтезируется тромбоксан A_2 (Тх A_2), при секреции которого происходит дальнейшая активация Тц и вазоконстрикция КА в зоне активации Тц (т.е. в зоне поврежденной бляшки). Это чревато усугублением повреждения сосудистой стенки и резким усилением тромбообразования. Аспирин приводит к необратимому ингибированию циклооксигеназы, участвующей в синтезе Тх A_2 , а поскольку Тц не содержит ядра (нет способности к синтезу новых белков) такая блокада сохраняется на протяжении всей их жизни – от 8 до 10 дней. При использовании аспирина нет синдрома отмены или развития толерантности к нему, достаточно редко встречаются кровотечения. Начало широкого применения аспирина при ОКС име-

ло место в 80-х годах, когда было проведено 5 важных исследований (VA, RISC, ISIS-2 и др.), продемонстрировавших способность аспирина снизить риск ОИМ или смерти на 41-70%. В этих исследованиях доза аспирина колебалась в довольно значительных пределах – от 75 мг до 1500 мг в сутки. Препарат назначали на фоне традиционной антиангинальной терапии – нитраты, бета-блокаторы или замедляющие частоту ритма сердца антагонисты кальция. Авторы указанных исследований обнаружили не только улучшение ближайшего, но отдаленного (через 1 год) прогноза заболевания. При этом впервые было отмечено, что положительный эффект аспирина не зависел от его дозы и проявлялся даже при назначении в дозе 75 мг в сутки (исследование RISC, 1990).

Вместе с тем, аспирин способен блокировать лишь один из путей активации Тц при ОКС (блокада образования Тх A_2) и не влияет на другие – прямую активацию гликопротеиновых рецепторов (GP IIb/IIIa) тромбином, коллагеном, АДФ. Аспирин не блокирует первичную адгезию Тц к поврежденному эндотелию, как и присоединение фибриногена к его рецепторам на поверхности Тц, являющееся необходимым компонентом для их агрегации. С практической точки зрения важно отметить, что не все больные одинаково реагируют на прием аспирина. Около 30-40% больных с ОКС нечувствительны к его назначению, у больных с гастритами и язвенной болезнью желудка может развиваться угроза кровотечения, а при сопутствующей подагре – ее обострение.

В ряде клинических работ указывалось, что применение аспирина не обеспечивает достаточного антитромбоцитарного эффекта на протяжении первых 10 дней лечения. Однако и на сегодняшний день аспирин остается «золотым стандартом» медицины ввиду оптимального соотношения между низкой стоимостью лекарства и высокой его клинической эффективностью.

Тиенопиридины

Недостатков аспирина в определенной степени лишена вторая генерация антитромбоцитарных средств – тиенопиридинов (тиклопидин, клопидогрель). Тиклопидин ингибирует рецепторы АДФ на поверхности Тц и не влияет на циклооксигеназный путь активации. АДФ продуцируется активированными Тц и участвует в дальнейшей их активации. При этом тиклопидин не только блокирует рецепторы АДФ, но и снижает стимуляцию Тц такими активаторами, как коллаген, тромбин и адреналин. В отличие от аспирина, действие тиклопидина постепенное, с эффектом накопления в течение нескольких дней, и таким же постепенным снижением после его отмены, что снижает риск развития

синдрома рикошета. Существует только одно большое рандомизированное исследование (F. Balsano et al., 1990), в котором тиклопидин назначали больным с ИС на фоне приема бета-блокаторов, нитратов, антагонистов кальция. Авторы обнаружили снижение частоты развития ОИМ и смерти в течение 6 месяцев наблюдения, но не в первые 30 дней. Это достаточно интересные результаты, поскольку в большинстве исследований по применению антитромботических средств при ОКС без подъема сегмента ST положительный эффект препаратов (если он вообще имел место) регистрируется в ранние сроки лечения, а в дальнейшем может исчезнуть. Недавно в литературе появились сообщения, что положительное влияние тиенопиридинов на течение атеротромботических поражений различной локализации обусловлено не только их способностью блокировать активацию тромбоцитов, но и увеличивать фибринолитический потенциал сосудистой стенки. Такая трактовка действия препаратов данного класса позволяет объяснить их отсроченные эффекты у больных с ИБС, перенесших ОКС.

Вместе с тем, при использовании тиклопидина у больных с ОКС необходимо помнить о постепенном наступлении антитромботического его действия с пиком на 3-и сутки заболевания, а также о необходимости тщательного контроля уровня тромбоцитов и нейтрофилов крови (исключение риска развития цитопений). Поэтому у клиницистов в большей степени привлекает его близкий «родственник» – клопидогрель. Препарат близок по механизму действия к тиклопидину, однако обладает быстрым эффектом, регистрируемым уже в первые сутки его применения. Это важно при лечении больных с острыми коронарными расстройствами. Интерес к использованию клопидогреля возрос после опубликования результатов исследования CAPRIE, в котором последний изучался у 19 000 больных с атеросклеротическим поражением сосудов различной локализации. В этом исследовании при длительном (от 1 до 3 лет) приеме клопидогреля в суточной дозе 75 мг были продемонстрированы его высокая безопасность (частота развития тромбоцитопении и нейтропении не отличалась от их регистрации в группе аспирина) и достоверное снижение риска развития ОИМ (на 19,2%), что послужило основой для разработки и начала другого исследования – CURE, которое проводится в 508 клиниках 28 стран мира. В нем проверяется гипотеза об эффективности комбинированной терапии клопидогрелем и аспирином у больных с ОКС без подъема сегмента ST с наличием изменений на ЭКГ или увеличением уровней тропонина Т или I. В отличие от проводившегося в конце 80-х годов исследования тиклопидина, авторы CURE запла-

нировали оценить эффект клопидогреля (начало с нагрузочной суточной дозы 300 мг с последующим назначением в дозе 75 мг в сутки) на фоне использования аспирина (75-325 мг в сутки) при их длительном назначении – от 3 до 12 месяцев. В настоящее время данное международное многоцентровое исследование близко к завершению (по данным на сентябрь 2000 года включено 12 563 больных) и его результаты следует ожидать уже в этом году. Особенностью исследования CURE является то, что в его рамках осуществляются различные субисследования: эпидемиологическое (EPI-CURE), оценка больных с коронарными вмешательствами (PCI-CURE), изучение свертывающего и фибринолитического потенциала крови (COAG-CURE).

Ряд исследователей, изучавших острые антитромбоцитарные эффекты тиенопиридинов при ИС и ОИМ без зубца Q, считают необходимым использовать в начале лечения ударные дозы препаратов (до 1000 мг тиклопидина и 300 мг клопидогреля) для достижения максимального их эффекта. Вместе с тем, сегодня подобные схемы назначения препаратов пока могут быть рекомендованы только больным с ОКС, перенесшим процедуры коронарной ангиопластики и стентирования. В отношении больных более низкого риска, которым осуществляется медикаментозная терапия, этот вопрос требует дальнейших исследований, направленных как на оценку безопасности использования подобной схемы, так и сопоставление экономических затрат на подобное лечение с его клинической эффективностью. В этом плане следует подождать результатов исследования CURE, в котором, по данным авторов проекта, были включены больные с ОКС с умеренным риском развития сосудистых катастроф (смерти и ОИМ). На настоящий момент можно говорить лишь о том, что при непереносимости аспирина должен быть использован препарат тиенопиридинового ряда – клопидогрель или тиклопидин. У ряда больных с рецидивирующим болевым синдромом и невозможностью проведения ургентной КАГ может быть использована теоретически оправданная комбинация аспирина и тиенопиридина (при тщательном отборе больных для снижения риска развития кровотечений). Так, комбинация аспирина и клопидогреля (300 мг в сутки) доказала свою эффективность в ряде недавно проведенных исследований со стентированием КА.

Несмотря на то, что тиенопиридины являются достаточно дорогостоящими средствами, они уже заняли свое достойное место в лечении больных кардиологического профиля. Особенно важно это в нашей стране, где для лечения больных с ОКС с

высоким риском развития повторных сосудистых катастроф отсутствует широкая возможность проведения ургентной реваскуляризации миокарда.

Блокаторы гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa тромбоцитов

Данная группа лекарственных средств относится к блокаторам фибриногеновых рецепторов мембран Тц, через которые реализуется конечный эффект их активации – агрегация. При ОКС интенсивно изучались различные типы блокаторов – моноклональные антитела (абсиксимаб), синтетические пептидные ингибиторы (эптифибатид), пептидные блокаторы (тирофибан, ламифибан). К большому сожалению ни один из препаратов этой группы пока не доступен в Украине, хотя именно с ними еще год назад ведущие кардиологи всего мира связывали надежды на коренной переворот в лечении больных с ОКС.

Данное направление в лечении ОКС без подъемов сегмента *ST* активно разрабатывалось в 90-е годы. Несколько исследований (CAPTURE, инвазивная ветвь исследований PRISM-PLUS, PURSUIT), в которые включались больные с ОКС, подвергнутые ранним коронарным интервенциям (чрескожной коронарной ангиопластикой и стентированию) продемонстрировали улучшение исходов вмешательств при применении блокаторов рецепторов IIb/IIIa Тц. Мета-анализ этих исследований выявил 34% снижение риска смерти и ОИМ.

Практически параллельно были проведены другие исследования (PARAGON, PRISM, неинвазивная ветвь PRISM-PLUS, PURSUIT и др.), в которых была показана эффективность кратковременного использования блокаторов рецепторов фибриногена при отсутствии интервенционных процедур у больных, которых лечили аспирином и гепарином. В приведенных исследованиях участвовал 18 031 больной, что позволило при проведении мета-анализа результатов указанных исследований отметить достоверное снижение риска развития смерти и ОИМ в первые 30 дней наблюдения (с 13,3 до 11,7%, т.е. на 12,0%). Несмотря на то, что в указанных исследованиях изучались препараты одного класса, все они, в силу своего происхождения, имеют определенные различия в фармакокинетике, влиянии на рецепторы Тц. Ввиду специфики исследований (острое фармакологическое вмешательство) все блокаторы рецепторов фибриногена вводились внутривенно и кратковременно, что, по мнению ряда экспертов, позволило проявиться защитному эффекту антитромбоцитарной терапии в условиях ее максимальной востребованности (целесообразности применения на фоне разрушения атеросклеротической бляшки). Как себя поведут препараты при проведении отно-

сительно «продолженной» медикаментозной терапии у больных без интервенционных процедур, было не ясно. Через некоторое время после окончания исследования PURSUIT (10 948 больных) при повторном анализе его результатов (лето-осень 2000 года) были получены достаточно интересные новые сведения. Так, эффективность эптифибатиды (тестируемый препарат) различалась в разных странах – в США он был эффективнее, чем стандартная терапия (гепарин с аспирином), в Канаде и странах Западной Европы эффективность сравниваемых методов была сопоставимой, а в ряде стран Восточной Европы число смертей и ОИМ в группе пациентов, получавших лечение эптифибатидом, было выше. Причины данных различий не ясны, однако не исключено влияние высокой частоты активных ранних интервенционных вмешательств при сохранении болевых приступов в США (до 23,4%), в отличие от Канады и Европы. Данные ангиографических исследований, проведенных в рамках указанного исследования в клиниках США, свидетельствуют о частом включении в исследование больных с минимальным сосудистым поражением КА. Таким образом, нельзя исключить того, что при подобном подходе в США из анализа были исключены прогностически значимые тяжелые больные. Иными словами, в условиях нашей страны при отсутствии широких возможностей для проведения ургентной КАГ и осуществления интервенционных вмешательств у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* эффективность применения данного класса лекарственных средств может быть сомнительной.

Зародившееся сомнение относительно блокаторов гликопротеиновых рецепторов Тц после исследования PURSUIT недавно получило подтверждение в исследовании GUSTO-IV ACS. Результаты этого исследования, в котором у 7800 больных с НС и ОИМ без зубца Q в первые 24 ч после приступа стенокардии покоя длительностью свыше 5 мин изучали эффект использования абсиксимаба на фоне стандартной терапии аспирином, нефракционированным (85%) или низкомолекулярным (13%) гепарином, бета-блокаторами (77%), нитратами (61%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (36%), были доложены в Амстердаме в августе 2000 года на Европейском конгрессе кардиологов. В исследовании изучали также разные длительности введения абсиксимаба (24 и 48 ч) по сравнению с плацебо. Особенностью исследования было то, что в него включались только те больные, которым в течение 30 дней не планировалось проведение плановой КАГ и реваскуляризации миокарда. Откровенное разочарование кардиологов вызвали негативные результаты

этого много обещавшего исследования – ни на 7-е, ни на 30-е сутки наблюдения не обнаружено положительного эффекта препарата (смерть и ОИМ в группах, соответственно, составили 4,5 и 8,0% для плацебо, 4,0 и 8,2% в группе с введением абсиксимаба в течение 24 ч, 4,1 и 9,1% в группе с 48-часовым введением). Авторы исследования связывают такие результаты с достаточным эффектом базисной терапии. Поскольку в исследование не включались больные высокого риска, которым были показаны интервенционные процедуры, результаты исследования могли также зависеть и от этого. Тем не менее, данное исследование заставляет задуматься о пользе блокаторов рецепторов фибриногена при лечении ИС и ОИМ без зубца Q, в том числе у тех больных, у которых данный вид терапии традиционно являлся абсолютно показанным (при повышении концентрации в крови тропонина Т или тропонина I). Именно в исследовании GUSTO-IV ACS не было обнаружено положительного действия абсиксимаба ни при нормальных уровнях тропонинов, ни при их повышении. Тогда как в других приведенных ранее исследованиях (CAPTURE, PRISM, PARAGON B) клинический эффект блокаторов был выявлен только в группах больных с уровнем тропонина Т выше 0,1 мкг/мл. Тем не менее, результаты исследования GUSTO-IV ACS актуальны для медицинской практики в нашей стране и свидетельствуют о возможности оказания адекватной помощи больным с ОКС без подъема сегмента ST, комбинируя доступные у нас аспирин и низкомолекулярный гепарин.

Кроме исследований с внутривенным введением блокаторов рецепторов фибриногена, при ОКС проводились исследования и с пероральными агентами этого класса – ксемилофибаном, сибрафибаном, лефрадафибаном. В первоначальных исследованиях TIMI-12, FROST был обнаружен сходный эффект лечения с использованием аспирина и его сочетания с блокаторами гликопротеиновых рецепторов. При планировании больших исследований ожидали, что они будут оказывать пролонгированное антитромбоцитарное действие и защищать поврежденную атеросклеротическую бляшку от рецидивирующих эпизодов тромбообразования в течение всего периода нестабильности. Вместе с тем, практически все запланированные исследования с применением пероральных блокаторов гликопротеиновых рецепторов Т_ц были остановлены преждевременно ввиду ухудшения состояния больных, получавших тестируемые препараты (SYMPHONY, OPUS). А с 12 декабря 2000 года самые последние исследования (BRAVO и др.) также были остановлены во всем мире. Среди причин повышения тромбогенного потенциала крови

при лечении пероральными препаратами некоторые эксперты выделяют их способность вызывать активацию рецепторов Т_ц вследствие недостаточной высокой концентрации лекарства в крови.

Таким образом, блокаторы гликопротеиновых рецепторов Т_ц в нашей стране могут рассматриваться в арсенале средств лечения больных, подвергающихся интервенционным вмешательствам. Это оправдано не только небольшой их эффективностью при отсутствии коронарных вмешательств (по данным мета-анализа результатов исследований PURSUIT, PRISM PLUS, PARAGON B), но и крайне высокой стоимостью препаратов. Поэтому соотношение стоимости лечения и его эффективности, определяющее востребованность определенного вида терапии, даже в экономически благополучных странах далеко от оптимального.

Антитромбины

Нефракционированный гепарин

Несмотря на свою длительную историю применения при острых тромбозах и эмболиях, нефракционированный гепарин (НФГ) при ОКС без подъема сегмента ST стал применяться относительно недавно – с конца 80-х годов. Этому способствовало развитие теории о нестабильной коронарной бляшке и данные о прогрессирующем внутрисосудистом тромбообразовании у больных с «прединфарктным состоянием». Такая задержка с началом применения НФГ была связана с фактом отсутствия дополнительного его эффекта по отношению к используемому аспирину, полученного в ряде ранних исследований. При проведении мета-анализа результатов применения НФГ в 6 рандомизированных исследованиях у 1353 больных (рис. 1) было отмечено наличие позитивного его действия в 1-ю нед лечения (риск смерти и ОИМ уменьшался на 33%). Однако через 12 нед после лечения позитивный эффект исчезает (снижение риска 18%, $P > 0,05$). В этом же анализе было отмечено и увеличение частоты больших кровотечений при совместном применении двух препаратов. Только с начала 90-х годов получило распространение и стало стандартным длительное внутривенное введение НФГ под контролем АЧТВ, как при лечении ОИМ. Именно такой путь введения препарата обеспечивает поддержание адекватной антитромбиновой активности, в отличие от подкожного введения НФГ. Такой метод применения НФГ в конце 60-х – начале 70-х годов (задолго до начала публикаций американских авторов) для лечения ОИМ разработал известный киевский кардиолог, чл.-кор. АМН СССР, профессор Александр Иосифович Грицюк и назвал его методом «управляемой гипокоагуляции крови». Однако, несмотря

на наличие позитивных качеств препарата (противовоспалительное, гиполлипидемическое, антигистаминное, анитигиалуронидазное, антиальдостероновое действие, активация фибринолиза, стимуляция выделения ингибитора пути тканевого фактора), НФГ обладает и рядом существенных недостатков. Так, для реализации прямого антитромбинового эффекта препарата необходимо достаточное количество антитромбина III, который в комплексе с НФГ и создает антикоагулянтный эффект. При этом НФГ может связываться (с его инактивацией) различными компонентами плазмы, включая фактор 4 Тц (выделяется при активации последних). Все это создает предпосылки для достаточно значительного колебания антитромбиновой (антикоагулянтной) активности препарата у разных больных при введении одинаковых его доз. По данным ряда исследований (в том числе самых последних – при проведении диагностической КАГ и ангиопластики высокие дозы НФГ в большей степени способствуют локальному тромбообразованию, чем малые) он способен стимулировать Тц крови и вызывать тромбоцитопению. Следующим нежелательным эффектом НФГ является риск развития синдрома рикошета при его отмене, что требует постепенного уменьшения доз препарата перед полной его отменой. Поэтому оправдано более длительное, чем предлагается в рекомендациях американских экспертов, введение НФГ (5-7 дней) с переходом на 3-и сутки от внутривенного на подкожный путь введения (4 раза в сутки) с постепенным снижением дозы и кратности введения. Последняя инъекция НФГ должна быть произведена в утренние часы. Данная схема, обоснован-

ная А.И. Грицюком, позволяет уменьшить не только частоту постинфарктной стенокардии до уровня 6-8% (16-36% при коротком курсе), что через 20 лет получило свое подтверждение в исследовании GUSTO, но и обеспечить более стабильное течение при ОКС без подъема сегмента ST. Однако в опубликованных в данном Приложении рекомендациях это положение об использовании НФГ отсутствует. В США исторически сложилось, что НФГ внутривенно применяют в течение 24-72 ч, а потом отменяют. Это создает предпосылки для развития синдрома рикошета и усугубления стенокардии или ее возобновления, а иногда и окклюзии КА с исходом в ОИМ и смерть. В такой ситуации становится понятной высокая частота (до 24-32%) осуществления коронарных вмешательств (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование) в ранние сроки после перенесенного ОИМ или ИС. И все-таки, ведущим, с практической точки зрения, недостатком НФГ является его непредсказуемая эффективность и необходимость строгого контроля антикоагулянтного эффекта. Не секрет, что часто врачи полагаются на расчет дозы НФГ в пересчете на массу тела больного или зарубежные рекомендации, касающиеся очень строгого узкого показания. Так, в частности, в более ранних рекомендациях Американского колледжа кардиологов было указано, что НФГ можно вводить подкожно по 12500 МЕ дважды в сутки. Эти рекомендации касались его применения при совместном использовании со стрептокиназой, но не для лечения ИС. В новой редакции рекомендаций мы уже видим необходимость внутривенного введения антикоагулянта под контролем АЧТВ (55-70 с в ка-

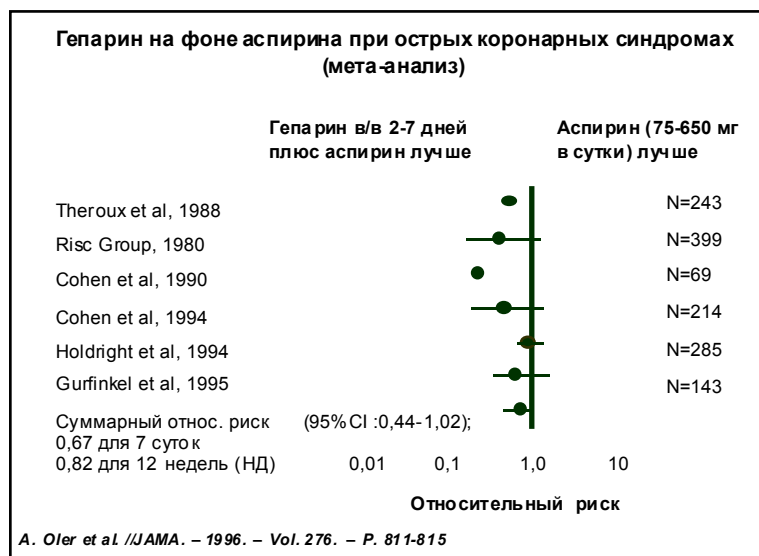


Рис. 1. Влияние терапии НФГ на риск смерти и развития ОИМ у больных с ОКС без подъема сегмента ST.

честве целевого уровня), тромбинового времени (увеличение показателя в 1,5-2 раза), теста времени свертывания крови (в условиях правильного выполнения – увеличение в 2 раза по сравнению не с исходными величинами, а с нормальными значениями теста).

После описания всего перечисленного выше становится понятным, что современное лечение больных с ОКС без подъема сегмента *ST* не может проводиться на дому или в условиях общетерапевтического, а зачастую и кардиологического, стационара. Необходимость адекватного клинического и лабораторного контроля при внутривенном введении НФГ, ранней диагностики возможных осложнений ставит вопрос о госпитализации таких больных в блоки (палаты) реанимации и интенсивной терапии при кардиологических отделениях стационаров.

Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) во многом очень близки к НФГ (для их активации необходим антитромбин III), однако вследствие низкой молекулярной массы (4-6,5 килоДальтон) они обладают меньшей антитромбиновой активностью и большим взаимодействием с активированным фактором X. Эта группа лекарственных средств сравнительно недавно получила применение в кардиологии, однако после проведения ряда больших исследований сегодня может быть рассмотрена как альтернатива использованию НФГ. Среди рекомендуемых препаратов этой группы следует остановиться на надропарине, дальтепарине и эноксапарине. Хотя все они относятся к НМГ, между ними существуют определенные различия (по структуре, ингибирующей активности, ряду физиологических эффектов). Это позволяет экспертам в области атеротромбоза не рассматривать их в качестве взаимозаменяемых препаратов. Средства данной группы объединяют некоторые позитивные свойства, отличающие их от НФГ. Это отсутствие активации тромбоцитов, меньший риск тромбоцитопении, более предсказуемый дозозависимый профиль, большая биодоступность при подкожном введении, большая устойчивость к инаktivации белками плазмы и большой период полужизни, что создает условия для достижения длительной и устойчивой антикоагуляции с более редким введением препаратов и практически отсутствием необходимости лабораторного мониторинга.

Первоначально НМГ использовали при лечении тромбозов глубоких вен, а в дальнейшем появились единичные работы в отношении эффективности лечения артериальных тромбозов, в том числе при ОКС. К настоящему времени закончено несколько исследований НМГ, как при ОКС без подъема сегмента *ST*, так и при наличии подъема

ST (в качестве дополнительного средства при тромболитической терапии у больных с острой окклюзией КА). Предметом же нашего рассмотрения является оценка эффективности НМГ при НС и ОИМ без зубца Q.

На протяжении нескольких последних лет было закончено несколько исследований (FRIC, ESSENCE, TIMI 11B, FRAX.I.S.), в которых проводилось сопоставление эффективности инфузии НФГ и подкожного введения НМГ на фоне лечения аспирином. Одним из первых было опубликовано исследование FRIC (1997), в котором у 1482 больных изучали дальтепарин (5-7 суток) и НФГ (инфузия с последующим подкожным введением до 4-5 суток). В нем не отмечено различий между группами по частоте возникновения ОИМ или смерти ни на 1-5-е сутки, ни на 30-е сутки, ни на 30-45-е сутки наблюдения. В исследовании ESSENCE (1997) изучали эффективность короткого курса терапии (в среднем 2,6 дня) НФГ в виде инфузии под контролем АЧТВ и НМГ эноксапарина (подкожное введение) у 3171 больного с ОКС. В этом исследовании, проводившемся преимущественно в Северной Америке, была использована нетрадиционно короткая для нашей страны и Европы схема кратковременного введения НФГ без постепенного снижения дозы, что повышает риск развития рикошетного синдрома. Авторы обнаружили снижение на 14-30-е сутки наблюдения тройной конечной точки (суммация частоты развития смерти, ОИМ и рецидивирующей стенокардии) в группе применения НМГ – 19,8% при 23,3% в группе применения НФГ ($P < 0,02$) с сохранением различий вплоть до 1 года наблюдения. Интересно, что при этом такие важные показатели, как ОИМ+смерть, в группах не различались ни на 5-е, ни на 30-е сутки наблюдения. Одним из несомненных достижений данного исследования было то, что в нем в последующем была проанализирована эффективность лечения в зависимости от различных показателей и критериев, наблюдавшихся при поступлении больных в стационар. Так, *не было отмечено эффекта НМГ при отсутствии изменений на ЭКГ*, использовании трех различных антиангинальных препаратов (рис. 2).

В следующем исследовании с использованием эноксапарина (TIMI 11B, 1998) схема назначения НМГ была модифицирована – первоначально он вводился в виде болюса внутривенно (30 мг) с последующим подкожным введением. Также было пролонгировано время использования гепаринов: острая фаза составила в среднем 4,6 дня для НМГ и 3 дня для НФГ, а затем в хронической фазе эноксапарин применяли в течение 6 нед. В качестве конечной точки был использован тройной критерий (смерть+ОИМ+ургентная реваскуляризация мио-

карда), который в группе эноксапарина был ниже (14,5 против 12,4%) уже на 8-е сутки (т. е. после 8 суток применения НМГ против 3 суток применения НФГ).

Последним среди опубликованных исследований было исследование FRAX.I.S. (1998), в котором у 1166 больных был изучен эффект НМГ надропарина (первый из разработанных препаратов группы НМГ, применяемый в Украине с 1993 года) и сопоставлен с внутривенным НФГ (1151 больной). Длительность лечения в обеих группах составила 6 суток (максимальная длительность применения гепарина в качестве лечения в острой фазе среди всех приведенных исследований). Авторы не отметили различий между группами по частоте смертельного исхода, случаев ОИМ или необходимости реваскуляризации ни в период активного лечения, ни на 14-е сутки, ни на 30-е сутки наблюдения. В отдельной части исследования FRAX.I.S. у 1151 больного тестировалась гипотеза о целесообразности пролонгированного применения надропарина (до 14 суток), в которой также не было получено подтверждения позитивного эффекта от продления использования НМГ свыше 6 суток. При этом авторы наблюдали небольшое, но достоверное, увеличение риска кровотечений.

Таким образом, среди приведенных исследований только при использовании эноксапарина получен позитивный результат, свидетельствующий о преимуществе НМГ перед НФГ. И все же при этом не следует делать окончательного вывода о пред-

почтительности одного НМГ перед другими. Как уже мы отмечали выше, изучение эноксапарина проводилось преимущественно в Северной Америке (США) и у более тяжелой категории больных, у которых также чаще в ранние сроки ОКС используют инвазивные вмешательства. Повлияло ли это на результаты исследований ESSENCE, TIMI 11B? Многие независимые эксперты высказывают мнение в пользу этого положения. Также все исследования по оценке НМГ у больных с ОКС без подъема сегмента ST существенно различаются по организации, схемам введения НМГ и НФГ, характеристике включенных больных, что создает сложности в сравнении эффективности активного лечения в различных исследованиях. Все это послужило основой для того, чтобы эксперты сделали вывод о неправомерности сравнения эффективности различных НМГ при ОКС без подъема сегмента ST.

Такой вывод нашел подтверждение и в недавнем мета-анализе J. Eikelboom, S. Yusuf и соавт., перевод которого мы предлагаем вашему вниманию в данном выпуске. Ценность этого мета-анализа в том, что авторы проанализировали данные всех рандомизированных исследований НМГ при ОКС без подъема сегмента ST. Результаты свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в эффективности надропарина, эноксапарина и дальтепарина у данной категории пациентов.

Таким образом, для нашего здравоохранения практически важно следующее положение. Врачи

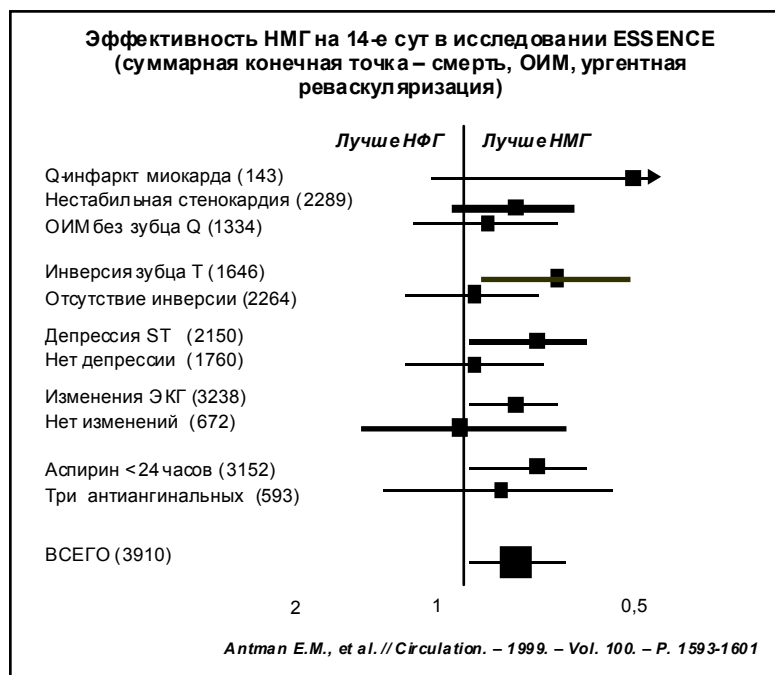


Рис. 2. Параметры возможной оценки будущей эффективности НМГ по данным отношения риска в исследовании ESSENCE.

имеют возможность проводить своим пациентам современную и адекватную антитромботическую терапию при использовании НМГ, которая сопоставима по клинической эффективности с тщательно контролируемым внутривенным введением НФГ. Как известно из практики, последнее положение (адекватный лабораторный контроль за проводимой антикоагулянтной терапией НФГ) является крайне тяжелой задачей для нашего здравоохранения. Поэтому замена длительной (48-72 ч) внутривенной инфузии НФГ на простые, однако более дорогостоящие, схемы применения НМГ у больных с ОКС вскоре после болевого приступа и при наличии изменений на ЭКГ (депрессия сегмента *ST* или негативный зубец *T*) может способствовать улучшению эффективности лечения у крайне тяжелой категории больных и улучшению прогноза заболевания.

Несколько сложнее обстоит дело с длительным использованием антитромботических средств. С теоретической точки зрения (биология сосудистого поражения при ОКС) длительная антитромботическая терапия оправдана. С практической же стороны имеется ряд сложностей. Во-первых, это выбор препарата. Кроме антитромбоцитарного средства (аспирин или один из тиенопиридинов) наиболее логично применить гепарин, т. е. НМГ, как более безопасный. Однако, по-видимому, такое активное лечение показано не всем больным с ОКС без подъема сегмента *ST*, а только пациентам с сохраняющейся нестабильностью коронарного кровотока. Несмотря на то, что в первые 5 суток лечения удается стабилизировать течение заболевания у 80-90% больных, остаются около 10-20% больных с развитием ОИМ и тяжелой стенокардии на протяжении следующих 3-6 мес. Это кандидаты как для более агрессивной медикаментозной терапии (следует рассматривать вопрос и об использовании гиполипидемических препаратов) с целью стабилизации поврежденной атеросклеротической бляшки, так и для реваскуляризации миокарда. И необходимо четко придерживаться данной тактики ведения больных, когда они должны передаваться из рук кардиологов общего профиля в руки интервенционных кардиологов или сердечно-сосудистых хирургов. С учетом такого подхода становятся понятными результаты 5 рандомизированных исследований (FRISC I, FRISC II, FRIC, TIMI 11B, FRAX.I.S), согласно которым длительное (более 8 суток) введение НМГ не приводило к снижению частоты развития смертельного исхода или ОИМ в общей популяции больных с ОКС. Т. е. тех больных, которые не были подвергнуты предварительной селекции в зависимости от степени тяжести состояния и риска развития осложнений. По дан-

ным исследования FRISC II (1999) позитивный эффект длительного применения дальтепарина регистрировали в группе больных без проведения интервенционных процедур, что позволило комитету экспертов Европейского общества кардиологов рекомендовать продление введения НМГ больным, которым не планируется реваскуляризация миокарда. Кроме того, в исследованиях FRISC I, FRISC II эффективность длительного (до 40 суток) введения дальтепарина была выявлена при наличии исходного повышения уровня тропонина *T* (одного из важных диагностических и прогностических маркеров). Таким образом, существуют предварительные данные о возможной эффективности НМГ при их длительном применении у больных с высоким риском неблагоприятного исхода, который может быть оценен при поступлении больных в стационар. Небольшое (пилотное) исследование с подобными задачами в настоящее время проводится в Институте кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины.

Какова максимально возможная длительность использования НМГ, каким образом терапия НМГ может быть сопоставлена с другой антитромботической стратегией (непрямые ингибиторы тромбина)? На все эти вопросы пока нет определенного ответа, для его получения необходимы дальнейшие исследования. Так, в исследованиях OASIS, OASIS-2 (1999) при оценке длительного назначения варфарина (под контролем международного нормализационного соотношения) была выявлена тенденция к снижению числа коронарных событий, однако при этом возрастал риск кровотечений, имелись определенные неудобства для больных при проведении регулярного лабораторного контроля. При этом в настоящее время в ряде крупномасштабных исследований (WARIS 2, ASPECT 2, LoW-ASA) изучается эффект комбинации аспирина с варфарином у больных, перенесших ОИМ.

Прямые ингибиторы тромбина

К прямым ингибиторам тромбина относят средства, способные прямо связывать, независимо от наличия антитромбина, как свободно циркулирующий в кровотоке тромбин, так и связанный с тромбом. Последнее обстоятельство особенно актуально в связи с тем, что НФГ не способен ингибировать связанный с тромбом тромбин, который продолжает активировать свертывание крови (активация тромбоцитов, факторов свертывания V и VIII, конвертировать фибриноген в фибрин) и ингибировать фибринолиз (активация фактора XIII, ингибитора тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза, связывание антиплазмина альфа на поверхности фибрина). В такой ситуации имеет место усиление прокоагулянтной активности тромбина,

которая может быть снижена или нейтрализована применением прямых ингибиторов тромбина. Важным аспектом применения прямых ингибиторов тромбина является отсутствие индукции тромбоцитопении, что позволяет назначать их при развитии гепарининдуцированной тромбоцитопении.

К наиболее известным препаратам указанной группы относят гирудин (рекомбинатная форма – лепирудин) и гирулог (бивалирудин). Гирудин длительное время использовался в клинической практике при осуществлении гирудотерапии (лечение пиявками), поскольку основным антикоагулянтным веществом слюны пиявки *Hirudo medicinalis* является этот полипептид из 65 аминокислот. В настоящее время разработаны, пока в качестве используемых лишь в клинических исследованиях, также низкомолекулярные нековалентные и ковалентные ингибиторы тромбина (аргатробан, иногатран, эфегатран). Одним из основных недостатков этой группы препаратов был их сильный антикоагулянтный эффект, сопровождавшийся в ранних исследованиях (GUSTO IIa, 1994) увеличением (по сравнению с НФГ) случаев интракраниальных геморагий. В последующих исследованиях доза препарата была снижена, причем клиническая эффективность его применения была на границе статистической значимости (GUSTO IIb, 1996; OASIS-1, 1997; OASIS-2, 1999). При суммировании данных двух последних исследований (11050 больных с НС и ОИМ без зубца Q) было обнаружено достоверное снижение (на 19%) риска смерти и ОИМ, хотя

риск кровотечений все равно был несколько выше, чем в группе применения НФГ (1,3 против 0,7%, $P < 0,01$). Выполненный недавно анализ нескольких исследований (рис. 3) подтвердил позитивный эффект гирудина в первые 72 ч и 7 суток от начала лечения (снижение риска смерти и ОИМ соответственно на 28 и 18%). Однако через месяц после применения препаратов отмеченное различие нивелировалось, что позволяет сделать вывод об отсутствии устойчивого длительного воздействия прямого ингибитора тромбина на поврежденную бляшку и снижения риска тромботических осложнений. Как и в случае с НФГ, гирудин может применяться лишь в качестве средства кратковременной стабилизации состояния больных, что вместе с наличием выраженного антикоагулянтного эффекта с увеличением риска кровотечения, может сдерживать его клиническое использование. Поэтому приведенные выше исследования пока имеют чисто научный интерес, поскольку не послужили основанием для регистрации гирудина в качестве средства лечения ОКС.

В отношении гирулога (синтетический ингибитор тромбина с более коротким временем полужизни) при НС и ОИМ без зубца Q исследований еще пока недостаточно, чтобы судить о возможности его использования в клинической медицине. Исследование TIMI 8 (1993) было преждевременно остановлено спонсором, а в более поздних работах группы исследователей гирулога (Bittl, 1995, 1998) не было показано преимуществ гирулога перед

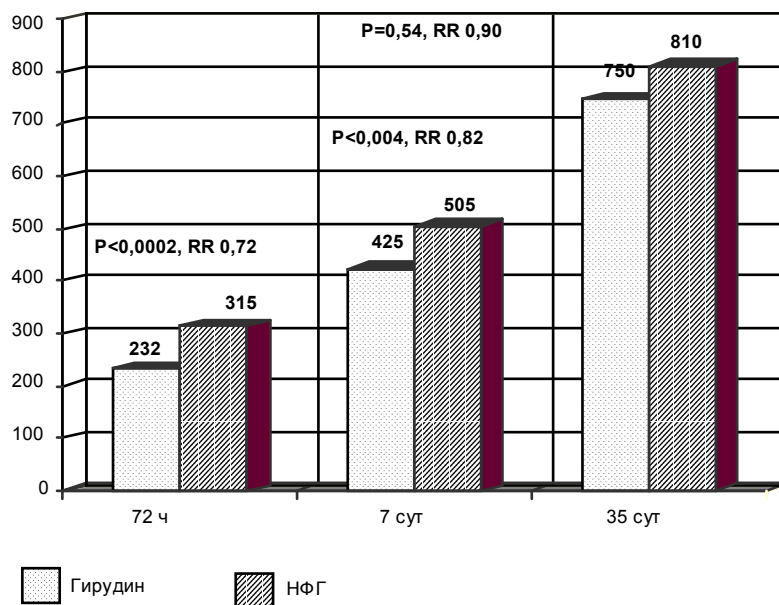


Рис. 3. Частота развития смерти и ОИМ у больных с ОКС без подъема сегмента ST, получавших лечение гирудином и НФГ: анализ по данным исследований OASIS-1, OASIS-2, TIMI-9b, GUSTO-IIb (K. Fox et al // Amer. J. Cardiology. — 1999. — Vol. 84. — P. 26-31).

НФГ при проведении коронарной ангиопластики у больных с НС. Возможно, что гирулог может играть большую роль в лечении больных с ОКС с подъемом сегмента *ST*. Ряд успешных исследований, особенно при проведении тромболитической терапии, позволяет надеяться на скорую регистрацию этого препарата в качестве антикоагулянта при использовании стрептокиназы у больных с ОИМ. Однако эта тема не является предметом рассмотрения в данной работе. Применение же низкомолекулярных синтетических прямых ингибиторов тромбина (эфегатран, иногатран) в ряде небольших исследований при НС и ОИМ без зубца *Q* (1998-1999) не сопровождалось улучшением клинического течения заболевания. Это позволяет понять отсутствие интереса исследователей к их изучению при ОКС без подъема сегмента *ST* (в настоящее время не проводится ни одно исследование). Справедливости ради следует заметить, что один из препаратов данной группы лекарств (аргатробан) был недавно с успехом использован при ОИМ с фибринолитической терапией тканевым активатором плазминогена (MINT, 1999). Очевидно, что пока ни один из перечисленных синтетических ингибиторов тромбина не зарегистрирован и не имеет перспектив использования в Украине вне рамок научных исследований.

Таким образом, при рассмотрении комплекса вопросов краткосрочного лечения атеротромбоза у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* (длительное медикаментозное лечение, интервенционные подходы, как и выявление больных с высоким риском развития осложнений, не являлись предметом настоящей работы) позволяют сделать определенные выводы. Все современные рекомендации по лечению больных базируются на современных научных теоретических предпосылках и зачастую следуют за появлением модного лекарственного средства или новой технологии лечения. В случаях подтверждения такого подхода в больших многоцентровых исследованиях это следует приветствовать в той степени, в какой мы приветствуем современный этап развития «медицины, основанной на доказательствах». И все же хочется подчеркнуть, что успешное внедрение в практику здравоохранения приводимых в международных (отечественных) руководствах и рекомендациях экспертов положений всецело зависит от глубины восприятия практическими врачами предлагаемых идей, совпадением собственного клинического опыта с опытом научных исследований, возможностей выбора тех или иных медицинских технологий. Поэтому рациональным подходом к между-

народным рекомендациям (прошу обратить внимание – не приказам) следует считать создание на их основе руководства, учитывающего возможности и достижения отечественной медицины. В качестве примера можно привести схему использования НФГ у больных с ОКС. Ведь, несмотря на длительное его применение в медицине, вопросы адекватного контроля эффективности антикоагулянтного эффекта НФГ до настоящего времени не решены. Это касается не только оптимального времени удлинения АЧТВ, тромбинового времени, но и каким образом выбрать оптимальные (для снижения числа осложнений и улучшения клинической картины заболевания) колебания значений изучаемых показателей. Кроме того, как уже указывалось, во многих исследованиях параметры течения заболевания в группах контроля очень сильно различались, что, несомненно, влекло за собой и отличия в оценке эффективности изучаемых препаратов. Зачастую только мета-анализ нескольких исследований позволяет выявить достоверное влияние какого-либо изучаемого лекарства (или метода) по сравнению с существующим. Также следует учесть разные результаты изучения одного и того же препарата в одном и том же исследовании, но в разных странах (например исследования PURSUIT, GUSTO IV ACS и др.). Поэтому эксперты рабочей группы по лечению ОКС Украинского общества кардиологов в прошлом году рассмотрели современные подходы к лечению ОКС и пришли к согласию (консенсусу) по поводу приемлемых в нашей стране схем и подходов.

В заключение хочется отметить, что с появлением в нашей стране новых возможностей повышения эффективности антитромбоцитарного (тиенопиридины) и антитромботического (НМГ) воздействий у больных с ОКС следует помнить и о необходимости адекватного использования НФГ (внутривенно, под тщательным лабораторным контролем, длительностью не менее 48-72 ч, постепенной отменой для предупреждения синдрома рикошета). В клиниках, располагающих финансовыми возможностями применения НМГ, проблема антитромботического лечения решается проще. Хочется верить, что в будущем в Украине, как и во всех цивилизованных странах, будет существовать система страховой медицины (в каком-либо ее виде) с возможностью использования наиболее оптимальных схем лечения больных и тщательным контролем за соблюдением полноты и адекватности ее оказания, независимо от стоимости проводимой терапии. Тогда каждый из нас, – врач и его пациенты, – почувствует облегчение.

Поступила 2.02.2001 г.